

## STATO REGOLATORIO PER I FARMACI MODULATORI DI CFTR ATTUALMENTE IN COMMERCIO

Gli ultimi anni hanno visto l'immissione sul mercato di nuovi farmaci chiamati correttori e potenziatori, attivi nel tenere sotto controllo il difetto di base in fibrosi cistica, correggendo e potenziando il funzionamento della proteina CFTR difettosa per effetto di varie mutazioni. Abbiamo pensato di raccogliere in una tabella informativa i farmaci ora in commercio, per aiutare a fare chiarezza su che cosa è disponibile, dove e per chi.

La tabella allegata contiene le indicazioni date dagli enti regolatori che sono la Food and Drug Administration americana (FDA), l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana per i Farmaci (AIFA), in materia di messa in commercio e indicazioni (e per l'Italia anche di prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale SSN) riguardo a Kalydeco, Orkambi, Symdeko/Symkevi e Trikafta/Kaftrio (stessi farmaci, denominazione diversa, rispettivamente la prima per USA e Canada, la seconda per gli stati della Comunità Europea).

Come si può vedere, ogni Ente stabilisce per il suo/i suoi paesi di competenza le indicazioni del farmaco, che possono essere anche diverse da un paese all'altro. In particolare cambiano l'età a cui si può somministrare il farmaco e talora le mutazioni CFTR per le quali il farmaco è indicato. Questa variabilità è dovuta a vari fattori; per quanto riguarda l'età si può prevedere che andrà sempre più abbassandosi se altre sperimentazioni cliniche ora in corso confermeranno efficacia e sicurezza anche in bambini piccoli. Per quanto riguarda le indicazioni (quali mutazioni CFTR) una differenza importante è che FDA accetta le prove in vitro come criterio di efficacia, quando non sia possibile svolgere la sperimentazione nell'uomo. Questo criterio non è stato totalmente accettato da EMA e non si sa quale sarà la posizione di AIFA. La ricerca contribuisce e contribuirà a fare chiarezza sui dati che la tabella contiene, perciò essi sono suscettibili di cambiamenti. Oltre quelli riportati in tabella, per lo più già in commercio, ci sono un buon numero di altri modulatori di mutazioni CFTR in avanzato stato di sperimentazione preclinica e anche clinica. Mano a mano che avremo informazioni provvederemo ad aggiornare la tabella (**ultimo aggiornamento 27 ottobre 2022**).

[Clicca sull'immagine per ingrandire la tabella](#)

FARMACI MODULATORI CFTR AL 27 ottobre 2022*				
Indicazioni e stato delle approvazioni da parte di FDA, EMA, AIFA				
		FDA (Food and Drug Administration)	EMA (European Medical Agency)	AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)
Kalydeco	potenziatore ivacaftor	Approvato per pazienti $\geq 4$ mesi di età e peso minimo 5 kg con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto <b>gating</b> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R o almeno una copia della mutazione con difetto di permeabilità R117H.  Approvato per pazienti $\geq 4$ mesi con almeno una mutazione che risponde a Kalydeco sulla base di dati clinici e/o di analisi <b>in vitro</b> .  Approvato per pazienti $\geq 2$ anni di età che abbiano almeno una mutazione con <b>funzione residua</b> del seguente elenco: 2789+5G->A, 3849+10kbc->T, 3272-26A->G, 711+3A->G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831K, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, e D1270N.	Approvato per pazienti $\geq 4$ mesi di età e peso minimo 5 kg con almeno una copia delle mutazioni con difetto <b>gating</b> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R o almeno una copia della mutazione con difetto di permeabilità <b>R117H</b> (la fase della variante pol-T identificata con la mutazione R117H deve essere determinata in conformità alle raccomandazioni cliniche locali).	Approvato, prescrivibile dai centri FC e rimborsabile dal SSN, per i pazienti FC $\geq 12$ mesi e peso corporeo di almeno 7 kg, aventi almeno una copia delle mutazioni con difetto di <b>gating</b> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Approvato, prescrivibile dai centri FC e rimborsabile da parte del SSN, per le persone con FC $\geq 18$ anni, aventi almeno una mutazione <b>R117H</b> , solo se risulta presente la variante T5.
Orkambi	potenziatore ivacaftor e correttore lumacaftor	Approvato per pazienti $\geq 2$ anni omozigoti F508del.	Approvato per pazienti $\geq 2$ anni omozigoti F508del.	Approvato, prescrivibile dai Centri FC e rimborsabile dal SSN per pazienti FC $\geq 2$ anni omozigoti F508del.
Symdeko (USA e Canada) oppure Symkevi (Europa)	potenziatore ivacaftor e correttore tezacaftor	Approvato per pazienti $\geq 6$ anni omozigoti F508del; inoltre pazienti con una mutazione F508del associata ad una delle seguenti 23 mutazioni con <b>funzione residua</b> : A455E, E109K, R117C, A1087T, F1052V, R347H, D110E, F1074L, R352Q, D110H, G1069R, R1070Q, D579G, K1060T, R1070W, L206W, S945L, D1270N, P67L, S977F, E56K, R74W, D1152H) o pazienti con una mutazione F508del associata ad una delle seguenti 5 mutazioni con <b>funzione residua</b> con difetto <b>splicing</b> : 711+3A->G, 3272-26A->G, E831K, 2789+5G->A, 3849+10kbc->T. Approvato per pazienti $\geq 6$ anni con almeno una mutazione che risponde a Symdeko sulla base di dati clinici e/o di analisi <b>in vitro</b> .	Approvato per pazienti $\geq 6$ anni omozigoti F508del e pazienti con una mutazione F508del associata a una delle seguenti mutazioni CFTR con <b>funzione residua</b> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A->G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G->A, 3272-26A->G, 3849+10kbc->T, 711+3A->G	Approvato, prescrivibile dai centri e rimborsabile dal SSN, per pazienti $\geq 12$ anni, omozigoti F508del e pazienti con mutazione F508del associata a una delle seguenti mutazioni con <b>funzione residua</b> : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A->G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G->A, 3272-26A->G, 3849+10kbc->T
Trikafta (USA e Canada) oppure Kaftrio (Europa)	potenziatore ivacaftor correttori tezacaftor e elexafactor	Approvato per pazienti $\geq 6$ anni con almeno una mutazione CFTR F508del.	Approvato per pazienti $\geq 6$ anni con almeno una mutazione CFTR F508del.	Approvato, prescrivibile dai centri e rimborsabile dal SSN, per pazienti di età $\geq 6$ anni con almeno una mutazione F508del.

\*Le informazioni della tabella sono in evoluzione e suscettibili di cambiamenti  
 • dati **in vitro** sono quelli ottenibili attraverso il saggio del farmaco su modelli cellulari (colture di cellule epiteliali bronchiali primarie, modelli cellulari tridimensionali come organoidi) allo scopo di dimostrare su questi che il farmaco recupera e potenzia la funzione di CFTR mutata in esame; se il farmaco funziona sul modello cellulare ha altissima probabilità di funzionare nell'uomo  
 •• Si intende come evidenza clinica la risposta positiva al farmaco valutata secondo parametri abituali in FC (principalmente FEV1, diminuzione infezioni respiratorie)